

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-039873

(43)Date of publication of application : 13.02.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/445

A61K 9/70

A61K 47/10

(21)Application number : 11-218491

(71)Applicant : NICHIBAN CO LTD

(22)Date of filing : 02.08.1999

(72)Inventor : FUKANO KENJI

SUZUKI MIKIO

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE THERAPEUTIC AGENT FOR DYSURIA

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide the subject therapeutic agent, allowing the effective component to be sustainably and efficiently absorbed percutaneously by a body, and useful for treatment of dysuria, by including propiverine hydrochloride, base for external use and percutaneous absorbefacient.

SOLUTION: This agent contains (A) propiverine hydrochloride as the effective component, (B) a base for external use, and (C) oleyl alcohol as the percutaneous absorbefacient at 4 to 15 wt.%. It is preferably composed of a composition containing 0.1 to 50 wt.% of the component A, 0.01 to 1 wt.% of a surfactant (preferably polyoxyethylene sorbitan monooleate) as the component B, 4 to 15 wt.% of the component C and water. It is also preferable that the agent further contains 0.1 to 10 wt.% of benzyl alcohol as the percutaneous absorbefacient. The sticking agent for therapeutic treatment can be provided by arranging the sticking agent layer around the storage section which is positioned between the carrier and liner to contain the therapeutic agent.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-39873
(P2001-39873A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード* (参考)
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	4 C 0 7 6
9/70	4 0 1	9/70	4 C 0 8 6
47/10		47/10	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平11-218491
(22) 出願日 平成11年8月2日 (1999.8.2)

(71) 出願人 000004020
ニチバン株式会社
東京都文京区関口二丁目3番3号
(72) 発明者 深野 兼司
東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバ
ン株式会社内
(72) 発明者 鈴木 幹夫
東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバ
ン株式会社内
(74) 代理人 100093528
弁理士 西川 繁明

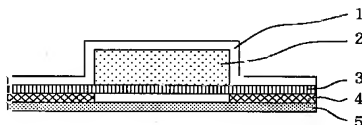
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収型排尿障害治療剤

(57) 【要約】

【課題】 優れた頻尿・尿失禁に対する治療効果を示す塩酸プロピペリンを有効成分とし、該有効成分を皮膚から持続的かつ効率よく体内へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性が少ない経皮吸収型排尿障害治療剤、並びに該治療剤を備えた貼付剤を提供すること。

【解決手段】 塩酸プロピペリンからなる有効成分と外用剤用基剤とを含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤において、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコール4～15重量%を含有することを特徴とする経皮吸収型排尿障害治療剤、並びに該治療剤を備えた貼付剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩酸プロピベリンからなる有効成分と外用剤用基剤とを含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤において、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコール4～15重量%を含有することを特徴とする経皮吸収型排尿障害治療剤。

【請求項2】 支持体とライナーとの間に薬物貯蔵部とその周辺に粘着剤層とが配置され、かつ、該薬物貯蔵部には、有効成分として塩酸プロピベリン、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコール4～15重量%、及びその他の外用剤用基剤を含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤が貯蔵されている経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、有効成分を皮膚から持続的かつ効率よく体内へ吸収させることができる経皮吸収型排尿障害治療剤に関し、さらに詳しくは、塩酸プロピベリンを有効成分とし、尿失禁、頻尿、尿意切迫感などの排尿障害を治療するための経皮吸収型排尿障害治療剤に関する。また、本発明は、塩酸プロピベリンを有効成分とする経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】高齢化社会の到来により、尿失禁、頻尿、尿意切迫感などの排尿障害を持つ患者が増大しており、患者自身はもとより、家族や看護人などにとっても深刻な問題となっている。従来より、排尿障害の治療薬として、テロリジン、オキシブチニン、フラボキサート、プロピベリン、及びこれらの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸塩）などが知られており、一般に、経口投与型製剤として製造・販売されている。しかしながら、薬物を経口投与すると、腸管から吸収されて肝臓に送られ、そこで初回通過効果を受けるため、生物学的利用率が著しく低下する。また、これらの経口投与型製剤は、ヒトの体内における半減期が比較的短い。

【0003】例えば、塩酸オキシブチニンを含有する経口投与型製剤は、ヒトの体内における半減期が約1時間と短く〔日本医薬品総覧：278～279（1994）〕、生物学的利用率も約21%と低いことが報告されている。したがって、該経口投与型製剤は、薬効を維持するために、1日に少なくとも3回の経口投与が必要である。塩酸テロリジンを含有する経口投与型製剤は、ヒトの体内における半減期が約10時間と比較的長いものの、生物学的利用率が低いことを勘案すると、1日に2回程度の経口投与が必要である。しかも、薬物の有効血中濃度を維持するために、1回ごとに比較的多量の経口投与型製剤を経口投与する必要がある。

【0004】経口投与型製剤は、経口投与自体が多くの患者にとって苦痛であるという問題がある。また、高齢

者や寝たきりの患者に対して、一定時間ごとに薬物を経口投与させることは困難である。さらに、経口投与型製剤は、肝臓に送られて代謝を受けるため、副作用が強いという問題がある。注射による薬物の投与も、患者にとって苦痛であり、しかもヒトの体内における薬効の持続性に問題が残る。

【0005】前記の問題点を解決するために、排尿障害の治療薬を経皮吸収型製剤とすることが考えられる。一般に、経皮吸収型製剤は、有効成分を皮膚を通して体内に吸収させるため、経口投与や注射による投与に比べて患者の苦痛が少なく、肝臓での代謝を受けないため副作用も軽減され、さらには、あまり分解を受けることなく血流を通じて目的部位に到達することができるという利点がある。また、経皮吸収型製剤を皮膚から持続的に吸収させることができれば、1回の適用で長時間にわたって薬効を持続させることが可能である。経皮吸収型製剤は、外用剤として患者の皮膚面に適用するので、看護人が容易に施薬することができる。特に、経皮吸収型製剤を貼付剤とした場合には、粘着剤層で皮膚に貼付するだけで簡単に適用することができる。

【0006】特開平4-266821号公報には、テロリジン、オキシブチニン、プロピベリン、フラボキサート、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる有効成分と、外用剤用基剤とからなる経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤が提案されている。該公報には、前記の如き多種類の有効成分とともに、外用剤用基剤として、水溶性高分子化合物、脂溶性高分子化合物、脂肪酸及びその誘導体、動植物性油脂、アルコール類、テルペン系化合物、界面活性剤、水などが使用されることが記載されている。このように、該公報には広範な種類の外用剤用基剤が開示されているが、それらの中でも、動植物性油脂であるハッカ油が経皮吸収促進剤として有効であることが示されている。すなわち、該公報の表2には、塩酸テロリジンを含有する経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤において、ハッカ油の濃度を1～10重量%とすることにより、有効成分の皮膚透過速度が良好となるのに対して、ハッカ油を含有していない場合には、皮膚透過速度が極めて劣悪となることが示されている。

【0007】上記公報の実施例3には、塩酸プロピベリンを水に溶解し、これをハッカ油、グリセリン、ブタンジオール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、ゼラチン、ソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、及びクエン酸からなる各成分と均一に混練して製剤を得たこと、そして、この製剤が125.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ の皮膚透過速度を示すこと（表1）が記載されている。このように、該公報には、ハッカ油が経皮吸収促進剤として有効であり、また、基剤のアルコール類としては、主として、グリセリン、ブタンジオール、プロピレングリコールなどの多価アルコールが有用であるこ

とが示されている。

【0008】ところで、排尿障害の治療薬の中でも、塩酸プロピベリンは、Ca拮抗作用と抗ムスカリン作用により、優れた頻尿・尿失禁に対する治療効果を示す。しかしながら、塩酸プロピベリンは、経皮吸収され難いという問題があった。前記公報の表1には、塩酸プロピベリンを含有する製剤(実施例3)は、塩酸テオリジンを含有する製剤(実施例1)に比べて、ハッカ油を含む外用剤用基剤の組成が同じであるにもかかわらず、皮膚透過速度が1/2程度と小さいことが示されている。経皮吸収性が不十分であると、薬効を発揮するまでに長時間を要するとともに、十分な有効血中濃度を持続的に得ることが困難となる。

【0009】さらに、経皮吸収型製剤は、長時間にわたって皮膚面に適用されるため、皮膚に紅斑、痂皮、浮腫などの副作用がないこと、すなわち、皮膚刺激性の小さいことが求められる。そのため、経皮吸収型製剤において、経皮吸収促進剤を含む外用剤用基剤の選択には、皮膚刺激性の観点からの制約がある。近年、皮膚を通しての薬物送達システムについて様々な研究結果が蓄積されつつあるが、十分な有効血中濃度を長時間にわたって持続させ、同時に、皮膚刺激性を低減することは極めて困難な課題であり、一般化することまではできていない。そのため、現在でも、一般に経皮吸収型製剤は、限られた薬物について製品化されているだけである。

【0010】より具体的に、経皮吸収型製剤では、第一に薬物自体の物理化学的な性質による制約がある。例えば、水溶性の高い薬物は、脂溶性の高い薬物に比べて、一般に経皮吸収性に劣る。経皮吸収性が不十分な薬物は、優れた薬効を示すものであっても、満足できる経皮吸収型製剤とすること自体、極めて困難な課題である。第二に、外用剤用基剤には、薬物の経皮吸収性を阻害することなく、むしろ促進する作用を有するとともに、皮膚刺激性の少ないことが要求される。そのため、経皮吸収促進剤を含む外用剤用基剤の選択には、実際には皮膚刺激性の点での制約がある。第三に、薬物の経皮吸収性は、他の成分との組み合わせにより変動することがあるが、特定の薬物に対して如何なる成分が経皮吸収促進作用を示すかは予測することができない。しかも、経皮吸収促進作用を示す物質であっても、その濃度によって作用が異なることがある。したがって、満足できる経皮吸収型排尿障害治療剤を得ることは、極めて困難な課題であった。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、有効成分を皮膚から持続的かつ効率よく体内へ吸収させることができる経皮吸収型排尿障害治療剤を提供することにある。より具体的に、本発明の目的は、優れた頻尿・尿失禁に対する治療効果を示す塩酸プロピベリンを有効成分とし、該有効成分を皮膚から持続的かつ効率よく体内

へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性が少ない経皮吸収型排尿障害治療剤を提供することにある。本発明の他の目的は、塩酸プロピベリンを有効成分とし、該有効成分を皮膚から持続的かつ効率よく体内へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性が少ない経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤を提供することにある。

【0012】本発明者らは、前記従来技術の問題点を克服するために鋭意研究した結果、塩酸プロピベリンからなる有効成分と外用剤用基剤とを含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤において、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコールを特定濃度で含有させることにより、該有効成分の皮膚透過速度を飛躍的に高めることができ、しかも皮膚刺激性が殆どない経皮吸収型製剤の得られることを見いだした。本発明の経皮吸収型製剤では、塩酸プロピベリンを高濃度で含有させることができ、さらによって、長時間にわたって薬効を持続させることが可能となる。経皮吸収促進剤としてオレイルアルコールとベンジルアルコールとを併用すると、薬物の皮膚透過速度が定常状態に達するまでの時間(ラグタイム)を短縮させることができる。

【0013】また、支持体とライナーとの間に薬物貯蔵部を配置し、ライナー剥離後、支持体の端部(薬物貯蔵部の周辺)に配置した粘着剤層により皮膚に貼付し、該薬物貯蔵部から薬物を経皮吸収させるように構成した貼付剤であって、その薬物貯蔵部に、前記の経皮吸収型製剤を貯蔵することにより、薬効に優れ、かつ、皮膚面への適用が容易な経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤を得ることができ、本発明は、これらの知見に基づいて完成するに至ったものである。

【0014】

【課題を解決するための手段】かくして、本発明によれば、塩酸プロピベリンからなる有効成分と外用剤用基剤とを含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤において、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコール4～15重量％を含有することと特徴とする経皮吸収型排尿障害治療剤が提供される。また、本発明によれば、支持体とライナーとの間に薬物貯蔵部とその周辺に粘着剤層とが配置され、かつ、該薬物貯蔵部には、有効成分として塩酸プロピベリン、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコール4～15重量％、及びその他の外用剤用基剤を含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤が貯蔵されている経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤が提供される。

【0015】さらに、本発明によれば、下記の如き好ましい実施の態様が提供される。

1. 塩酸プロピベリン0.1～50重量％、オレイルアルコール4～15重量％、界面活性剤0.01～1重量％、及び水を含有する組成物からなる前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。
2. 経皮吸収促進剤としてベンジルアルコール0.1

～10重量%を更に含有する組成物からなる前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

3. 界面活性剤が、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンである前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

【0016】4. 塩酸プロピベリン15～45重量%、オレイルアルコール5～10重量%、界面活性剤0.05～0.5重量%、及び水を含有する組成物からなる前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

5. ベンジルアルコール3～5重量%を更に含有する組成物からなる前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

6. 経皮吸収型排尿障害治療剤が、塩酸プロピベリン0.1～50重量%、オレイルアルコール4～15重量%、界面活性剤0.01～1重量%、及び水を含有する組成物からなるものである前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

7. 経皮吸収型排尿障害治療剤が、経皮吸収促進剤としてベンジルアルコール0.1～10重量%を更に含有する組成物からなるものである前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

【0017】8. 界面活性剤が、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンである前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

9. 経皮吸収型排尿障害治療剤が、塩酸プロピベリン15～45重量%、オレイルアルコール5～10重量%、界面活性剤0.05～0.5重量%、及び水を含有する組成物からなるものである前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

10. 経皮吸収型排尿障害治療剤が、ベンジルアルコール3～5重量%を更に含有する組成物からなるものである前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

11. 薬物貯蔵部とライナーとの間に薬物透過制御膜が付加的に配置されている前記の経皮吸収型排尿障害治療剤。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明で有効成分として使用する塩酸プロピベリンは、プロピベリン、すなわち、1-メチル-4-ヒベリルジフェニルプロピキシアセテートの塩酸塩である。塩酸プロピベリンは、優れた頻尿・尿失禁に対する治療効果を示すことが知られている。本発明では、塩酸プロピベリンを経皮吸収型の外用剤として製剤化する。本発明の外用剤は、塩酸プロピベリンからなる有効成分と外用剤用基剤とを含有する組成物からなる経皮吸収型排尿障害治療剤である。塩酸プロピベリンは、組成物（経皮吸収型排尿障害治療剤）の全量基準で、通常0.1～50重量%、好ましくは1～45重量%の割合で使用される。本発明の製剤では、経皮吸収される薬物の有効血中濃度を長時間にわたって十分な水準に維持するために、組成物中に塩酸プロピベリンを10重量%を超える濃度で存在させることができる。より具体的に、塩酸プロピベリンを15～45重量%の割合で

組成物中に配合することができ、それによって、十分に満足できる結果を得ることが可能である。

【0019】外用剤用基剤としては、特に限定されず、公知のものを使用することができるが、一般に、水を必須成分として使用することが好ましい。水としては、通常、蒸留水や脱イオン水などの精製水が用いられる。水は、塩酸プロピベリンを均一に溶解しないしは分散させるに足る量比で使用され、組成物全量基準で、通常10～70重量%、好ましくは20～60重量%程度の割合で使用される。粘度調整等のために、精製水に、例えば、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ゼラチン、カゼイン、ポリエチレングリコール、天然多糖類などの水溶性高分子化合物を含有させることができる。これらの水溶性高分子化合物は、外用剤用基剤の一種でもあり、それぞれ単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用することができる。水溶性高分子化合物は、組成物全量基準で、通常20重量%以下、好ましくは15重量%以下の割合で使用される。

【0020】外用剤用基剤として、界面活性剤を含有させることが好ましい。界面活性剤を含有させることにより、組成物中での各成分の分散性が向上し、経皮吸収性も良好となる。界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤が挙げられる。これらの中でも、非イオン界面活性剤が好ましく、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンが特に好ましい。界面活性剤は、組成物全量基準で、通常0.01～1重量%、好ましくは0.05～0.5重量%の割合で使用される。

【0021】その他の外用剤用基剤としては、特開平4-266821号公報に記載されている脂溶性高分子化合物（例えば、ゴム、シリコン、ラノリン、ワセリン、パラフィン）、脂肪酸及びその誘導体（脂肪酸エステル、脂肪酸金属塩など）、動植物性油脂（例えば、ハッカ油、オリーブ油、ゴマ油など）、多価アルコール類（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ブタンジオールなど）、テルペン系化合物（例えば、メントール、リモネン、ビネンなど）などが挙げられる。ただし、本発明においては、その他の外用剤用基剤は、必ずしも必要ではなく、経皮吸収促進剤であるオレイルアルコールの作用効果を阻害しない範囲内で、必要に応じて使用される。

【0022】本発明では、塩酸プロピベリンの経皮吸収促進剤としてオレイルアルコールを特定割合で経皮吸収型排尿障害治療剤中に含有させる点に特徴を有する。広範な種類のアルコール類を外用剤用基剤として使用するこの自体は公知であるが、オレイルアルコールが塩酸プロピベリンの経皮吸収促進剤として示す作用効果は極めて顕著である。具体的に、経皮吸収促進剤としてオレイルアルコールを使用すると、ハッカ油を使用した場合に比べて、塩酸プロピベリンの皮膚透過速度が約2倍に向

上した経皮吸収型製剤を得ることができる。しかも、オレイルアルコールを含有する経皮吸収型製剤は、皮膚刺激性を殆ど示さない。

【0023】オレイルアルコールは、組成物全量基準で、4～15重量%、好ましくは5～10重量%の割合で使用される。オレイルアルコールの割合が低すぎると、塩酸プロピベリンに対して十分な経皮吸収促進作用を示すことができない。また、オレイルアルコールの割合が高すぎても、塩酸プロピベリンに対する経皮吸収促進作用が低下する。

【0024】従来より、経皮吸収促進剤として、例えば、エタノール、プロピレングリコール、N-メチルピロリドン、脂肪酸類、脂肪酸エステル類、テルペン類、動植物性油脂類などが知られているが、これらの全てが如何なる薬物に対しても経皮吸収促進作用を発揮するものではない。一方、特定の薬物に対する経皮吸収促進作用を示す物質が見つかったとしても、皮膚刺激性などの副作用があれば、使用することができない。さらに、特定の薬物に対する経皮吸収促進作用を示す物質であっても、経皮吸収促進作用は、該物質の濃度に依存することがある。以上によれば、塩酸プロピベリンとオレイルアルコールの特定割合との組み合わせには、経皮吸収性と皮膚刺激性の点で、選択性と相乗効果が認められる。

【0025】本発明では、経皮吸収促進剤として、オレイルアルコールとベンジルアルコールとを併用することが、薬物の皮膚透過速度が定常状態に達するまでの時間（ラグタイム）を短縮させる上で好ましい。経皮吸収型製剤を皮膚に適用すると、図3に示すように、薬物の皮膚透過速度は、最初は遅く、徐々に早くなり、やがて一定の速度となる。皮膚への適用後の経過時間に対して、累積透過量曲線が一定の傾斜角度 α を示し始める点31から、その傾斜角度を時間軸に外挿した点32をラグタイムと定義する。このラグタイムが短いほど、経皮吸収型製剤の薬効が作用するまでの時間が短いことを示す。

一定の傾斜角度 α (単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$) は、フラックスと呼ばれ、薬物の皮膚透過速度を示す。経皮吸収型製剤のフラックスが大きいほど、薬物の経皮吸収性に優れることを示す。ベンジルアルコールは、組成物全量基準で、通常0.1～10重量%、好ましくは3～5重量%の割合で使用される。ベンジルアルコールの割合がこの範囲外であると、ラグタイムの短縮効果が小さくなる。

【0026】本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤は、通常、塩酸プロピベリン0.1～50重量%、オレイルアルコール4～15重量%、界面活性剤0.01～1重量%、及び水を含有する組成物から形成される。水は、他の成分と合わせて100重量%となる割合で使用される。したがって、水の量は、特に示さない場合、組成物中での残量を表す。本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤は、好ましくは、塩酸プロピベリン15～45重量%、

オレイルアルコール5～10重量%、界面活性剤0.05～0.5重量%、及び水を含有する組成物から形成される。組成物中には、所望により、その他の公知の外用剤用基剤を含有させることができ。例えば、粘度調整などが必要とされる場合には、ポリビニルアルコールなどの水溶性高分子化合物を含有させることができる。また、組成物中には、必要に応じて、pH調整剤、緩衝剤、カオリン、ベントナイト、酸化チタンなどの各種添加剤を含有させることができる。

【0027】本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤は、不織布などの基布上に展延し、露出面を剥離用フィルム（ライナー）で保護することができ、外用剤とすることができる。また、本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤は、粘着剤層を備えた貼付剤とすることができる。このような貼付剤の具体例としては、図1及び図2に示す構造を有するものを挙げることができる。図1は、本発明の経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤の一例を示す断面図である。この貼付剤は、支持体（バックング）1とライナー5との間に、薬物貯蔵部2とその周辺に粘着剤層4とが配置され、薬物貯蔵部2とライナー5との間には、薬物透過制御膜3が配置された構造を有している。薬物貯蔵部2には、本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤が液体で収容されている。

【0028】図2は、本発明の経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤の他の一例を示す断面図である。この貼付剤は、支持体（バックング）6とライナー9との間に、薬物貯蔵部7とその周辺に粘着剤層8とが配置された構造を有している。図2の貼付剤の場合、薬物貯蔵部7には、フェルトなどの液体吸収性の材質からなる液体吸収体に本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤を吸収させたものが収容されている。これらの貼付剤は、使用時にライナーを剥離して、粘着剤層により皮膚面に貼付することができる。これらの貼付剤は、必要に応じて、不透過性の袋に収納し、密封包装して保存することができる。薬物貯蔵部7には、ポリビニルアルコール水溶液中に各成分を均一に分散した経皮吸収型排尿障害治療剤を収容し、極低温で凍結させた後、常温で解凍することにより、ゲル弾性体とすることもできる。

【0029】支持体（バックング）1, 6は、皮膚面の動きに追随し得る伸縮性のあるポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリカーボネート、エチレン・メタクリル酸共重合体、ポリウレタンなどのポリマーからなるフィルムで構成することができ、それによって、支持体を薬物不透過性とすることができる。フィルムとしては、金属蒸着膜を形成したものや、アルミ箔と複合化したものなど也可以使用することができる。さらに、支持体としては、多孔質体、発泡体、紙、フィルムをラミネートした不織布なども使用することができる。

【0030】ライナー5, 9としては、例えば、薬物不透過性の各種プラスチックフィルムやラミネート紙など

が好適であり、シリコン処理したものが特に好ましい。薬物透過制御膜3としては、微孔質ポリプロピレンなどの微孔質膜、その他の薬物透過の制御が可能な膜材料が使用される。本発明の経皮吸収型排尿障害治療剤は、経皮吸収性に優れているため、排尿障害の程度や患者の状況によっては、薬物の放出速度を調整することが望ましい場合があり、薬物透過制御膜は、そのような要求に応えるものである。

【0031】粘着剤層4, 8としては、ゴム系、アクリル系、シリコン系などの粘着剤により形成することができる。粘着剤層は、両面粘着テープを用いて形成することもできる。粘着剤層は、薬物貯蔵部を覆うことがないように、薬物貯蔵層の周辺に配置するが、必ずしも周辺の全域に配置する必要はなく、部分的に配置してもよい。また、粘着剤層自体が薬物透過性を有するものである場合には、粘着剤層を薬物貯蔵部を覆うように配置して、粘着剤層を介して薬物を透過させることも可能である。

【0032】

【実施例】以下、実施例及び比較例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

〔実施例1〕塩酸プロピベリン40.0重量%、オレイルアルコール5.0重量%、界面活性剤(モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン)0.1重量%、及び精製水54.9重量%を均一に混練して、経皮吸収型製剤を調製した。より具体的には、塩酸プロピベリンと精製水とを均一に混合し、次いで、他の成分を添加して均一に混合した。

【0033】〔実施例2～5、及び比較例1～4〕表1に示す各成分の種類と使用割合に代えたこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収型製剤を調整した。

【0034】＜性能評価＞上記の実施例1～5及び比較例1～4で調整した各経皮吸収型製剤を用いて、以下の皮膚反応の判定基準。

A. 紅斑及び痲癩の形成

紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑(やっと認められる程度)	1
明らかな紅斑	2
中程度から強い紅斑	3
深紅色の強い紅斑に軽い痲癩症状(傷害は深部に)	4

B. 浮腫

紅斑なし	0
ごく軽度の浮腫(やっと認められる程度)	1
明らかな浮腫(周囲と明らかに区分)	2
中程度の浮腫(約1mm盛り上がっている)	3
強い浮腫(1mm以上の盛り上がり、周囲にも広がる)	4

【0036】

皮膚透過試験及び皮膚刺激性試験を行った。

(1) 薬物の皮膚透過試験

ヘアレスラット(オス、6週齢)の腹部皮膚を摘出し、拡散セル(Franz型)に装着した。塩酸プロピベリンを含有する試料(経皮吸収型製剤)をドナー側に配置し(皮膚上面に当接させる)、ポリエチレングリコール4000の40%水溶液をレセプター側に充填し(水溶液の上面を皮膚下面に当接させる)、セル温度37℃で実験を行った。2時間経過することにより24時間までレセプター溶液を一定量づつ採取し、塩酸プロピベリンの濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した。測定結果は、時間を横軸とし、塩酸プロピベリンの累積透過量を縦軸とするグラフとしてプロットした。累積透過量曲線が一定の傾斜角度を有する直線となる部分の勾配 α を算出し、フラックス(透過速度)を求めた。また、勾配 α の直線を外挿して、ラグタイムを求めた。

【0035】(2) 皮膚刺激性試験

被験物質投与前日にモルモットの腹部被毛を電気バリカンで刈毛し、電気かみそりで剃毛した。各試料(経皮吸収型製剤)を剃毛した腹部の健常皮膚にランテン方格により4箇所(1.5cm×1.5cm/1箇所)に投与し、リント布で被覆後、「シンシクタイ」〔ニチバン(株)製〕及び粘着性布伸縮包帯〔「エラストポア」：ニチバン(株)製〕で固定した。投与24時間後に、試料をリント布ごと除去し、除去直後、除去から24時間後、及び除去から48時間後の皮膚反応を肉眼観察した。皮膚反応は、ドレイツ(Draiz)の基準に従って評価した。試料除去直後と48時間後の評点を合計し、この合計を2で割って、皮膚一次刺激指数を算出した。皮膚刺激性は、以下の基準で評価した。

○：皮膚一次刺激指数が0～2(軽度の刺激物)、

△：皮膚一次刺激指数が3～5(中程度の刺激物)、

×：皮膚一次刺激指数が6以上(強度の刺激物)。

【表1】

表 1

		実 施 例					比 較 例			
		1	2	3	4	5	1	2	3	4
経皮吸収型製剤ハ重畳%V	塩酸プロピベリン	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	オレイルアルコール	5.0	7.5	10.0	10.0	10.0	-	2.5	-	-
	ベンジルアルコール	-	-	-	4.0	-	-	-	-	-
	ミリスチン酸イソプロピル	-	-	-	-	-	-	-	10.0	-
	ハッカ油	-	-	-	-	5.0	-	-	-	5.0
	界面活性剤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	精製水	54.9	52.4	49.9	45.9	44.9	59.9	57.4	49.9	54.9
フラックス ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$)		223.6	290.8	272.0	290.1	263.2	11.5	84.8	5.2	136.8
ラグタイム (hr)		6.6	6.6	5.9	5.5	6.3	5.4	6.2	5.2	6.2
皮膚刺激性		○	○	○	○	○	-	-	-	-

【0037】表1の結果から明らかなように、オレイルアルコールを特定割合で含有する経皮吸収型排尿障害治療剤は（実施例1～5）、塩酸プロピベリンの皮膚透過速度（フラックス）が極めて大きく、皮膚刺激性も殆どないことがわかる。また、オレイルアルコールとベンジルアルコールを併用すると（実施例4）、塩酸プロピベリンの皮膚透過速度が定常状態に達するまでの時間（ラグタイム）を短縮させることができる。これに対して、オレイルアルコールを添加していない場合（比較例1）、オレイルアルコールの割合が小さい場合（比較例2）、その他の経皮吸収促進剤を使用した場合（比較例3）には、塩酸プロピベリンの皮膚透過速度が極めて小さい。経皮吸収促進剤としてハッカ油を用いた場合（比較例4）は、塩酸プロピベリンの皮膚透過速度が少し大きくなるものの、十分ではない。

【0038】[実施例6] ポリビニルアルコール15重量%を含む精製水59.9重量%と塩酸プロピベリン30.0重量%とを均一に混合し、次いで、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン0.1重量%、及びオレイルアルコール10重量%を添加して均一に混練して、経皮吸収型製剤を調製した。得られた経皮吸収型製剤をフェルトに吸収させ、これを図2に示す薬物貯蔵部7に収容して、貼付剤を作製した。支持体（バックিং）としてエチレン・メタクリル酸共重合体フィルムを使用し、ライナーとしてシリコン処理したポリエステルフィルムを使用し、粘着剤層としてはアクリル系粘着剤層を形成した両面粘着テープを使用した。フェルトの大きさは、厚み2mm、直径30mmの円形であった。このようにして得られた貼付剤を用いて、前記と同様にし、薬物の皮膚透過試験を行ったところ、皮膚透過速度（フラックス）は、 $267.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ であ

った。

【0039】[実施例7] 実施例6で調製した経皮吸収型製剤を液状のまま図1に示す薬物貯蔵部2に収容して貼付剤を作製した。支持体（バックিং）としてエチレン・メタクリル酸共重合体フィルムを使用し、ライナーとしてシリコン処理したポリエステルフィルムを使用し、透過制御膜として微孔性アクリル系共重合体を使用し、粘着剤層としてはアクリル系粘着剤層を形成した両面粘着テープを使用した。薬物貯蔵部の大きさは、厚み1mm、直径30mmの円形であった。このようにして得られた貼付剤を用いて、前記と同様にし、薬物の皮膚透過試験を行ったところ、皮膚透過速度（フラックス）は、 $151.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ に低下しており、経皮吸収性を制御できることがわかった。

【0040】

【発明の効果】本発明によれば、優れた頻尿・尿失禁に対する治療効果を示す塩酸プロピベリンを有効成分とし、該有効成分を皮膚から持続的かつ効率よく体内へ吸収させることができ、しかも、皮膚刺激性が少ない経皮吸収型排尿障害治療剤が提供される。また、本発明によれば、このような優れた諸特性を有する経皮吸収型排尿障害治療剤を備えた貼付剤が提供される。本発明の経皮吸収型製剤及び貼付剤は、適用が容易で、皮膚刺激の副作用がなく、薬効が長時間持続するため、高齢化社会の到来に伴う排尿障害を持つ患者の増大に対応することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤の一例を示す断面図である。

【図2】本発明の経皮吸収型排尿障害治療用貼付剤の他の一例を示す断面図である。

【図3】経皮吸収された薬物の累積透過量と時間との関係を示すグラフである。

【符号の説明】

1：支持体（バックینگ）

2：薬剤貯蔵部

3：透過制御膜

4：粘着剤層

5：ライナー

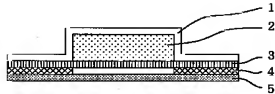
6：支持体（バックینگ）

7：薬剤貯蔵部（フェルトに薬物液を吸収させたもの）

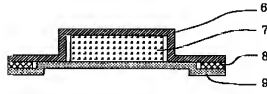
8：粘着剤層

9：ライナー

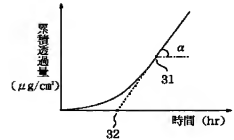
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA72 AA81 BB31 CC17 DD08
DD37 DD37N DD45 EE53
FF34 FF68
4C086 AA01 AA02 BC21 MA02 MA03
MA05 MA63 NA10 NA11 ZA81